文章编号:1000-5404(2013)08-0693-03

专家述评

科学认识 H7N9,有效防控人感染禽流感病毒



毛 青 (400038 重庆,第三军医大学西南医院全军感染病研究所)

[关键词] H7N9;人;感染;禽流感;病毒
[中图法分类号] R373.13;R511.7 [文献标志码] A

Scientific understanding of avian influenza A H7N9 virus to effectively prevent and control of its infection

Mao Qing (Institution of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] On March 31, 2013, the Centers for Disease Control and Prevention of China first reported 3 laboratory confirmed cases of human infection with influenza A subtype H7N9 virus, a new avian influenza virus (AIV) in the eastern China. Up to April 15, 2013, a total of 63 cases of laboratory confirmed infection have been reported. Most reported cases have severe respiratory illness, and 14 of them died since February. Scientists of China have found that the influenza A(H7N9) virus was derived from a reassortment of 3 strains of AIV, and substantial mutations have been detected. Compared to seasonal influenza, the susceptibility of human to influenza A(H7N9) virus is low, but some cases are likely to become virus carriers or recessive infection. No person-to-person transmission of the influenza A(H7N9) virus has been found, and the reported cases are not linked to each other. Currently, there is no vaccine or effective treatment available for H7N9 infection, thus, strengthening prevention strategy is critical to avoid being infected. The article aims at discussing the clinic features of the infection of the influenza A(H7N9) virus and recommending some precautionary measures to prevent the infection.

[**Key words**] H7N9; human; infection; avian influenza virus

Supported by the Major Project Specialized for Infectious Diseases of the "Twelfth Five-year Plan" for National Science and Technology of China (2012ZX10001003-003-003). Corresponding author: Mao Qing, Tel: 86-23-68754141, E-mail: qingmao@yahoo.com

自 2013 年 2 月以来,华东地区上海市、安徽省、江苏省、浙江省先后发生不明原因重症肺炎病例,大多数患者病前曾有活禽鸟接触史,经病原体分离鉴定后,于 3 月 31 日将其确诊为人感染 H7N9 禽流感病毒(avian influenza virus, AIV)。截止到 2013 年 4 月 15 日共确诊病例 63 例,死亡 14 例。目前病例均为散发,并未见人际间传播。疫情出现后,国家卫生与计划生育委员会、疾病防治控制中心立刻启动应急预案,完善疾病监测信息报告管理系统,即时发布《人感染 H7N9 禽流感疫情防控方案》、《人感染 H7N9 禽流感医院感染预防与控制技术指南》和《人感染 H7N9 禽流感诊疗方案》[1]。为提高科学有效防控 H7N9 禽流感的水平,现就人感染 H7N9 禽流感的相关知识作一介绍。

1 新型 H7N9 病毒来源及人感染的基本特征

最新研究结果初步揭示 H7N9 病毒可能来自于欧亚大陆

[基金项目] "十二五"国家科技重大专项(2012ZX10001003-003-003)
[通信作者] 毛 青,博士,教授,主任医师,博士生导师。现任中华医学会肝病学分会和病毒学分会全国委员,中华医学会感染病学分会艾滋病学组委员,中华预防医学会微生态学分会委员,全军传染病学专业委员会副主任委员,重庆市医学会感染病专委会主任委员,重庆市学术技术带头人,《*Gastroenterology*》和《*Clinical Gastroenterology and Hepatology*》审稿人,多家杂志编委。全军优秀博士学位论文获得者。1998-2000 年和 2004-2007 年在美国 Johns Hopkins University 进修访问。先后主持了 973 课题 1 项,国家科技重大专项课题 2 项,其中 1 项为子课题,"十一五"国家科技支撑计划 1 项,国家自然科学基金 7 项,多项军队和重庆市重点项目等科研课题。获国家科技进步二等奖 1 项,军队科技进步二等奖 2 项,重庆市科技进步二等奖 1 项。在国内期刊上发表论文 90 余篇,在国外 SCI 收录期刊发表论文 17 篇,主编专著 3 部。电话:(023)68754141,E-mail: qingmao@yahoo.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130416.1035.001.html(2013-04-16)

迁徙至东亚地区的野鸟所携带的禽流感病毒与中国上海、浙江、江苏等地的鸭群和鸡群所携带的禽流感病毒发生的基因重组。在新型H7N9病毒的8个基因片段中,H7片段来源于浙江鸭群中分离的禽流感病毒,并可追溯至东亚地区野鸟中分离的相似病毒;N9片段与东亚地区野鸟中分离的禽流感病毒同源;其余6个基因片段(PB2、PB1、PA、NP、M、NS)来源于H9N2禽流感病毒,病毒基因组比对和亲缘性分析显示H9N2禽流感病毒来源于中国上海、浙江、江苏等地的鸡群[2-3]。

与以往禽流感发生时病禽(鸡)7~10 d内病死率可达90%以上不同,H7N9禽流感病毒在禽类身上呈现弱毒性。感染H7N9的禽(鸡)不发病,仅携带病毒,但人感染H7N9后病情多较重,病死率相对较高,各年龄段均有发病,造成新型H7N9禽流感病毒感染人类并导致高病死率,这主要源于病毒变异[4-5]。但为何多地同时发生感染,各地间病毒株有何关系等问题仍有待研究。轻症患者、病毒携带者的发现和隐性感染率的确定有待病原体诊断范围的扩大和流行病学调查的结果来确定。

2 人感染禽流感病毒为季节性的小概率事件

季节性流感是由甲、乙、丙型流感病毒引起人类的急性呼吸道传染病,多发生于冬季,人群普遍易感,主要通过呼吸道飞沫传播,临床特点为全身症状明显而上呼吸道症状较轻,病情常呈自限性,一般3~4 d后逐渐好转,属丙类法定传染病,每年冬季均有一定范围的流行。流感疫苗的应用有效降低了发病率。

既往禽流感的传染范围常局限于禽类,然而近十余年来禽流感病毒跨越了种属范围开始侵袭人类,成为威胁人类健康的新病原体。人感染禽流感病毒即是指禽流感病毒某些亚型毒株感染引起人类从呼吸系统到全身器官衰竭等多种症状的急性呼吸道传染病。目前可感染人的禽流感病毒亚型为H1N1、H5N1、H9N2、H7N7、H7N2、H7N3、H7N9等,病例可散发,也可能造成一定程度的流行[6]。例如,1997年香港发生人感染H5N1禽流感,导致18人感染,6人死亡;2003年香港一家庭中2人感染H5N1,1人死亡,感染源不明;2003年荷兰89人感染H7N7(大多为结膜炎),1人死亡;2003年起十余国发生H5N1高致病性禽流感流行,截至2013年3月12日,全球有15个国家报告了622例H5N1人禽流感实验室确诊病例,死亡371例(59.65%),其中我国于2005年10月28日湖南省发现首例人禽流感病例以来全国已确诊45例,死亡30例(66.67%)[7]。由此可见,人感染禽流感病毒的概率远低于感染季节性流感病毒的概率,因感染禽流感病毒症状的不典型性与高重症化比例而引起国际社会重视。

不同亚型的禽流感病毒感染人类后可引起不同的临床症状,H9N2和H10N7亚型患者通常仅有轻微的上呼吸道感染症状,部分患者甚至没有任何症状;H7N7、H7N2亚型的患者主要表现为结膜炎;重症患者见于H5N1、H7N9亚型感染者。人感染禽流感病毒后潜伏期一般为1~4 d,多在7 d以内,患者一般表现为流感样症状,如发热、咳嗽、少痰,可伴有头痛、肌肉酸痛和全身不适等症状。重症患者病情发展迅速,表现为重症肺炎,体温大多持续在39 ℃以上,出现呼吸困难,可伴有咯血痰,可快速进展出现急性呼吸窘迫综合征、纵隔气肿、脓毒症、休克、意识障碍及急性肾损伤等[8]。

3 禽流感病毒变异可致人易感

甲、乙、丙型流感病毒各自具有自身的特征,主要表现为甲型流感病毒自然感染各种禽类、人类和猪、马等多种哺乳动物,乙型流感病毒似乎只自然感染人类,丙型流感病毒主要从人类分离获得。由于流感病毒具有较严格的宿主特异性,既往观点认为人对禽流感病毒不易感,但经过近年来的流感病毒基因重组,一些既往在禽间传播的高致病性禽流感病毒亚型和新形成的禽流感病毒亚型已可以突破种系感染人类。

禽流感病毒属于正黏病毒科,RNA病毒。形态近似球形,直径80~120 nm,病毒外有包膜,包膜内部为螺旋对称的核衣壳。依据其外膜血凝素(H)和神经氨酸酶(N)蛋白抗原性不同,目前可分为16个H亚型(H1~H16)和9个N亚型(N1~N9)。由于禽流感病毒复制是通过依赖RNA的RNA聚合酶完成的,而RNA聚合酶缺乏校正功能,所以禽流感病毒发生基因突变的频率极高。此外,禽流感病毒RNA基因组由8个基因片段组成,分别编码PB2、PB1、PA、Ha、NP、Na、M1、M2及NS1、NS2蛋白,其基因组呈节段复制,致使病毒基因重组频率高。禽流感病毒变异的形式有抗原转换和抗原漂移。抗原漂移是流感病毒全部基因变化的积蓄,容易受到环境压力选择作用的影响。在11次流感流行中,有9次可能是由于这种突变而产生的新株系致病[9]。另外,如果一个宿主同时受到两种或更多种流感病毒的感染,可能产生不同病毒株间的基因重组,重组后的病毒就会同时具有感染不同宿主的可能。猪除可感染猪流感病毒外,还可感染禽流感病毒和人流感病毒。若发生同时感染,病毒在猪体内发生重组,产生新的变种,这种变种同时具备了感染人类和禽类的特征结构[10]。2009年流行的H1N1流感病毒即是这样形成的,但未发现新型H7N9禽流感病毒在猪群中的进化痕迹,提示猪在这次病毒基因重组中未发挥中间宿主的作用。

4 人际间传播存在可能,但概率极小

如前所述,人对禽流感病毒并不易感,少数人感染的真实原因并不清楚。因此,虽然从理论上讲存在病毒基因重组获得人际间传播能力的可能性,但概率极小。对人感染H5N1的流行病学研究发现,有几起家庭聚集性病例事件:越南一家2人、泰国一家3人、我国湖南湘潭的姐弟2人同时患病、特别是2006年5月印尼发生的一家8口7人患病死亡,这些支持禽流感存在人际传播。但不支持人际传播的证据是对既往发生的人感染禽流感疫情的多次流行病学追踪,患者家属及其他密切接触者(含医务人员)均未患病。

流感病毒因唾液酸多糖受体不同而具有感染种属的特异

性。本次流行的H7N9禽流感病毒已被证实因基因变异获得对人类高亲嗜力的α-2,6唾液酸多糖受体而使人类对其易感[8]。虽然本次与H7N9人禽流感病例密切接触的600余人经医学观察均未检出H7N9或出现感染症状,但仍应警惕人际间传播的可能性,做好预防工作。

5 经呼吸道传播是人感染禽流感病毒的主要传播途径

综合分析多次人感染禽流感疫情,发现人感染禽流感病毒的主要途径都是经呼吸道感染。食入被病毒污染的食物、接触感染的禽类分泌物或排泄物等也可能被感染,是否经黏膜感染尚不能明确[11]。

目前认为H7N9仍主要经过呼吸道传播,由于病毒的感染源已确定为禽类,所以防控H7N9感染的工作应加强禽类流感病毒的监测与密切接触者的医学观察,同时医护人员需采取呼吸道隔离措施。

6 个人预防

养成良好的个人卫生习惯、均衡营养、保证充足睡眠、保持良好体质,有利于预防流感等呼吸道传染病;尽量避免去人群拥挤、通风不畅的场所;远离咳嗽、打喷嚏患者;当出现打喷嚏、咳嗽等呼吸道感染症状时,要用纸巾、手帕掩盖口鼻,预防感染他人。

手可作为媒介传播疾病,因此要做到勤洗手,在准备食物前后、饭前便后、处理动物及其垃圾后等均应用肥皂流水冲洗。尤其是接触过公共物品后要先洗手再触摸自己的眼、鼻、口。

尽可能减少与禽类不必要的接触,尤其是与病、死禽的接触;远离家禽的分泌物,接触过禽鸟或禽鸟粪便,要注意用消毒液和清水彻底清洁双手。应尽量在正规的销售场所购买经过检疫的禽类产品。由于禽流感病毒普遍对热敏感,对低温抵抗力较强,65 ℃加热30 min或煮沸(100 ℃)2 min以上可将其灭活,因此进食熟的禽肉是安全的,但应注意要煮熟,食用鸡蛋时蛋壳应用流水清洗,烹调加热应充分,不吃生的或半生的鸡蛋。

不要轻视重感冒。人感染禽流感的症状与季节性流感相似,如发烧、头痛、咳嗽及喉咙痛等,在某些情况下,会引起并发症,导致患者死亡。因此,若出现发热、头痛、鼻塞、咳嗽、全身不适等呼吸道症状时,应戴上口罩,尽快到医院就诊,并务必告知医生自己发病前是否到过禽流感疫区,是否与禽类接触等情况,并在医生指导下治疗和用药。

药物预防尚缺循证医学证据支持,不建议预防性应用抗病毒类药物或中药。

7 长期预防工作

要造成人群感染新致病性禽流感病毒所必需的条件,其一是禽流感与人流感或者不同种属的禽流感同时流行,二是禽流感与人流感或者不同种属的禽流感病毒感染共同宿主动物如猪等,并在宿主体内发生基因重组形成人群易感的新致病性禽流感病毒。所以人感染禽流感病毒并不会常年流行,人们需要正确认识禽流感,不必谈"禽"色变,引发不必要的恐慌。

由于鸟禽每年长距离迁徙可将病毒带往全球,因此,禽流感的防控需要全球各国密切协作,交流禽流感防控知识,加强疫情通告。此外,新型禽流感是人禽共患病,传染源为禽类,因此涉及农、林、牧、医多部门的协作,源头是防止家禽流感的发生,科学规范的饲养家禽、家畜在长期防控人感染禽流感病毒中尤为重要,一旦发现禽类疫情要坚决、果断采取捕杀、消毒、隔离等措施。随着人类对自然野生动物生活环境的破坏和占有,野生动物改变生活习性进入家禽、家畜世界,造成流感病毒基因重组的范围扩大,这可能是人感染禽流感病毒的深层原因,所以在禽流感的防控工作中要重视对自然环境的保护。

参考文献:

[1] 中国疾病预防控制中心. 人感染H7N9禽流感诊疗方案(2013年第2版)[M]. 北京:中国疾病预防控制中心, 2013.
[2] He J, Ning L, Tong Y. Origins and evolutionary genomics of the novel 2013 avian-origin H7N9 influenza A virus in China: Early findings [EB/OL]. arXiv: 1304. 1985v2[2013-04-09]. http://arxiv.org/abs/1304.1985.
[3] Influenza Research Database. 2013 H7N9 Influenza A Outbreak[EB/OL]. [2013-04-08]. http://www.fludb.org/brc/home.do?decorator=influenza.
[4] Yang F, Wang J, Jiang L, *et al*. A fatal case caused by novel H7N9 avian influenza A virus in China[J]. Emerging Microbes and Infections, 2013, 2(4): e19.
[5] Wen Y M, Klenk H D. H7N9 avian influenza virus-search and research[J]. Emerging Microbes and Infections, 2013, 2(4): e18.
[6] Osterholm M T, Kelley N S. Mammalian-Transmissible H5N1 Influenza: Facts and Perspective[J]. MBio 2012, 3(2): e00045-12.
[7] WHO/GIP. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003 – 2013[R]. Geneva: WHO/GIP, 2013.
[8] Gao R, Cao B, Hu Y, *et al*. Human Infection with a Novel Avian-Origin Influenza A (H7N9) Virus[J]. N Engl J Med, 2013, [Epub ahead of print].
[9] Rambaut A, Pybus O G, Nelson M I, *et al*. The genomic and epidemiological dynamics of human influenza A virus[J]. Nature, 2008, 453(7195): 615 – 619.
[10] Kida H, Ito T, Yasuda J, *et al*. Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs[J]. J Gen Virol, 1994, 75(Pt 9): 2183 – 2188.
[11] 人禽流感专家组. 中国高致病性禽流感A/H5N1病毒感染病例临床管理专家共识(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(5): 329 – 334.

(**收稿**:2013-04-14;**修回**:2013-04-16)
(编辑 冷怀明)